

УДК 615:451.547.678.3

Л. І. Петрух, М. М. Коваленко, О. І. Михалик, О. В. Павленко, О. П. Панич¹
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО
ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ КОНТРОЛЬНИЙ ІНСТИТУТ
ВЕТЕРИНАРНИХ ПРЕПАРАТІВ І КОРМОВИХ ДОБАВОК¹, ЛЬВІВ

ВЗАЄМОДІЯ ФЛУОРЕНІВ З ОСНОВНИМИ КОМПОНЕНТАМИ МОЛОКА

Досліджено *in vitro* взаємодію флуоренів з основними компонентами молока коров'ячого. Особливості впливу флуореніду та його метаболітів вивчено у системі розчинників [ДМСО–ПЕГ-400] (1:9). Одержані дані важливі для пізнання лікувальної дії флуоренів, що перспективні як оригінальні субстанції для медицини і ветеринарії.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: флуорени, флуоренід, метаболіти флуореніду, основні компоненти молока коров'ячого.

ВСТУП. Флуорени проявляють у дослідках *in vitro* та *in vivo* різносторонні біологічні ефекти, які значно перевищують активність відомих лікарських засобів, вибраних як еталони порівняння [10].

До флуоренів належить відомий український препарат “Флуоренід” (FI) протимікробної (протитуберкульозної, антихламідійної), імуномодуляційної та антиоксидної дій. Флуорени відкриті для наукової медицини й ветеринарії як новий клас протимікробних препаратів [1, 13].

Висока ефективність діючої речовини флуореніду при хламідіозі у великої рогатої худоби дозволяє замінити дорогі імпорتنі цефалоспори та тетрацикліни, антибіотики макроліди. На основі субстанції флуореніду створено антимікробний препарат “Хламідид” для лікування хламідіозу у великої рогатої худоби, який успішно застосовують в Україні з 1996 р. [2].

Для гуманної та ветеринарної медицини й фармації перспективна нова діюча речовина – натрієва сіль N-(9-флуореніліден)-N'-ізонікотиногідрозиду (FI-Na). Вона проявляє антимікробну дію, ефективна при лікуванні маститів у корів і безпечна для організму людини і тварин [12].

У науково-дослідній праці О. І. Михалик уперше йдеться про натрієву сіль як про перший можливий метаболіт флуореніду [8]. Одними з можливих метаболітів препарату є флуорен (дифеніленметан) і флуоренон-9 – ароматичний трициклічний кетон та ізоніазид (схема 1).

© Л. І. Петрух, М. М. Коваленко, О. І. Михалик, О. В. Павленко, О. П. Панич, 2012.

Встановлено, що флуоренон-9 ефективний щодо *Myc. tuberculosis hominis* типу H37Rv [7].

Флуорени малорозчинні у воді. Оптимальною для розчинення їх порошкових форм виявилась бінарна система розчинників (БСР), яка містить димексид і поліетиленгліколь-400 у співвідношенні 1:9. Ми дослідили, що розчини-комплекси [FI·ДМСО–ПЕГ-400] і [FI-Na·ДМСО–ПЕГ-400] мають антибактерійну дію. Вони ефективно діють на патогенні й умовно-патогенні грампозитивні та грамнегативні тест-штами і мікроорганізми, виділені з молока хворих тварин [9].

Основні компоненти молока – жири, білки, сухий знежирений молочний залишок (СЗМЗ) і густина, які стандартизовані в нормативних та законодавчих документах [11].

Метою даної роботи було дослідити *in vitro* вплив деяких флуоренів за нормальних умов на основні компоненти молока коров'ячого сирого.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Фармакотехнологічні методи досліджень молока коров'ячого сирого за допомогою аналізатора якості молока “Lactan 1-4 В” (свідоцтво про атестацію МВІ № 2420/ 230-00 від 21.08.2000). Методика визначення густини, масових часток жиру, білка, СЗМЗ і доданої води відповідає державному стандарту. Межа допустимої основної абсолютної похибки згідно з технічними характеристиками становить: для густини – 0,5 кг/м³; жиру – 0,1 %; білка – 0,15 %; СЗМЗ – 0,15 %; води доданої – 1 %; температури – 1 %. Зразки молока отримано з приватних господарств.

-0,24 і -0,13 % відповідно (табл. 1). Ця відмінність є характерною для речовин, здатних сповільнювати процес пероксидної оксидзації ліпідів. Імовірно, флуорен і флуоренізид, віддаючи електрони і протони вільним радикалам, інактивують їх і цим протидіють розвитку реакцій оксидзації. Таким чином, ми отримали додаткові експериментальні дані, які підтверджують раніше опубліковані про антиоксидні властивості флуоренізида [5]. Флуорен (дифеніленметан) і флуоренізид, сповільнюючи процес пероксидної оксидзації ліпідів, проявляють виражену тенденцію до утримання полікомпонентних модельних біосистем у первинному стані.

Вплив флуоренів, ізоніазиду та бінарної системи розчинників на вміст білка в молоці. Білки молока – казеїн (2,5 %), лактоальбуміни (0,4 %) й лактоглобуліни (0,1 %), ферменти, протеази і пептони відіграють основну роль у формуванні та підтриманні структури і функцій живих організмів [4, 6].

У досліджуваних зразках молока вміст білка становив у середньому 2,78 %. Бінарна система розчинників [ДМСО–ПЕГ-400] (1:9) в об'ємі 2,0 мл збільшувала вміст білка на 3,35 % (полікомпонентна модельна біосистема № 2).

Вміст білка в молоці під дією флуоренів та ізоніазиду в бінарній системі розчинників [ДМСО–ПЕГ-400] (1:9) наведено в таблиці 2.

Ми вперше встановили, що флуоренон-9, FI-Na (МК-11), FI-Na ("Реактив") у рівних дозах за нормальних умов збільшували вміст білка в молоці – на 3,83, 3,77, 3,92 % відповідно. Ці величини перевищували такі для [ДМСО–ПЕГ-400] (1:9) на 0,48, 0,42, 0,57 %.

За результатами експериментів, флуоренон-9, FI-Na (МК-11), FI-Na ("Реактив") активно взаємодіяли за нормальних умов *in vitro* з білками подібно до антибіотиків пеніцилінового ряду і макролідів еритроміцину.

Ізоніазид також збільшував вміст білків на 3,49 % і перевищував на 0,14 % результати дії БСР на природну біосистему № 2.

Флуорен і флуоренізид, розчинені в БСР, знижували вміст білка в молоці, відповідно, на -0,08 і -0,45 % порівняно з полікомпонентною модельною біосистемою № 2. Таким чином, флуорен (дифеніленметан) і флуоренізид, подібно до антибіотиків аміноглікозидів, інгібували синтез молочного білка.

Вплив флуоренів, ізоніазиду та бінарної системи розчинників на вміст СЗМЗ. У сухому залишку молока коров'ячого містяться молочний цукор (4,0–5,5 %), жир (2,8–6,0 %), білкові сполуки (2,5–4,0 %), мінеральні речовини (0,6–0,8 %), цитратна кислота (0,1–0,2 %) та інші компоненти [3].

У досліджуваних зразках молока вміст СЗМЗ становив у середньому 8,51 %. Бінарна система розчинників [ДМСО–ПЕГ-400] (1:9) в об'ємі 2,0 мл збільшувала вміст СЗМЗ на 10,38 %.

Ізоніазид підвищував вміст СЗМЗ на 10,81 %, що на 0,43 % більше, ніж БСР.

Розчинені у БСР флуоренон-9, FI-Na (МК-11), FI-Na ("Реактив") у рівних дозах за нормальних умов збільшували вміст СЗМЗ, відповідно, на 11,90, 11,67, 12,16 %, що перевищувало дію бінарної системи розчинників [ДМСО–ПЕГ-400] (1:9) на 1,52, 1,29, 1,78 %.

Флуорен і флуоренізид, розчинені в БСР, знижували вміст СЗМЗ, порівняно з полікомпонентною модельною біосистемою № 2, на -0,49 і -1,41 % відповідно. Зміну вмісту СЗМЗ під дією флуоренів та ізоніазиду в бінарній системі розчинників [ДМСО–ПЕГ-400] (1:9) подано в таблиці 3.

Вплив флуоренів, ізоніазиду та бінарної системи розчинників на густину молока. У досліджуваних зразках густина молока становила в середньому 1028,9 кг/м³.

Бінарна система розчинників [ДМСО–ПЕГ-400] (1:9) в об'ємі 2,0 мл згущувала молоко на 37,10 кг/м³ (табл. 4).

Ізоніазид збільшував значення густини на 38,70 кг/м³, що перевищувало БСР на 1,6 кг/м³.

Таблиця 2 – Вміст білка в молоці під дією флуоренів та ізоніазиду в бінарній системі розчинників [ДМСО–ПЕГ-400] (1:9)

Полікомпонентна модельна біосистема	Білок, %	A, %	B, %
Молоко	2,78		
Молоко+2,0 мл [ДМСО–ПЕГ-400] (1:9)	6,13	3,35	
Молоко+0,1 г флуорену в 2,0 мл БСР	6,05	3,27	-0,08
Молоко+0,1 г FI в 2,0 мл БСР	5,68	2,90	-0,45
Молоко + 0,1 г ізоніазиду в 2,0 мл БСР	6,27	3,49	0,14
Молоко+0,1 г флуоренону-9 в 2,0 мл БСР	6,61	3,83	0,48
Молоко + 0,1 г FI-Na (МК-11) в 2,0 мл БСР	6,55	3,77	0,42
Молоко + 0,1 г FI-Na ("Реактив") в 2,0 мл БСР	6,70	3,92	0,57

Примітка. Наведено середні дані з п'яти визначень кожної з полікомпонентних модельних біосистем; A – різниця, % [модельна біосистема мінус молоко]; B – різниця, % [полікомпонентна модельна біосистема мінус 3,35].

Таблиця 3 – **Вміст СЗМЗ під дією флуоренів та ізоніазиду в бінарній системі розчинників [ДМСО–ПЕГ-400] (1:9)**

Полікомпонентна модельна біосистема	СЗМЗ, %	А, %	В, %
Молоко	8,51		
Молоко+2,0 мл [ДМСО–ПЕГ-400] (1:9)	18,89	10,38	
Молоко+0,1 г флуорену в 2,0 мл [ДМСО–ПЕГ-400]	18,40	9,89	-0,49
Молоко+0,1 г FI в 2,0 мл [ДМСО–ПЕГ-400] (1:9)	17,48	8,97	-1,41
Молоко+0,1 г ізоніазиду в 2,0 мл [ДМСО–ПЕГ-400]	19,32	10,81	0,43
Молоко+0,1 г флуоренону-9 в 2,0 мл БСР	20,41	11,90	1,52
Молоко+0,1 г FI-Na (МК-11) в 2,0 мл БСР	20,18	11,67	1,29
Молоко+0,1 г FI-Na ("Реактив") в 2,0 мл БСР	20,67	12,16	1,78

Примітка. Наведено середні дані з п'яти визначень кожної з полікомпонентних модельних біосистем; А – різниця, % [модельна біосистема мінус молоко]; В – різниця, % [полікомпонентна модельна біосистема мінус 10,38].

Таблиця 4 – **Зміна густини молока під дією флуоренів та ізоніазиду в бінарній системі розчинників [ДМСО–ПЕГ-400] (1:9)**

Полікомпонентна модельна біосистема	Густина, кг/м³	А, %	В, %
Молоко	1028,90		
Молоко+2,0 мл [ДМСО–ПЕГ-400] (1:9)	1066,00	37,10	
Молоко+0,1 г флуорену в 2,0 мл БСР	1064,43	35,53	-1,57
Молоко+0,1 г FI в 2,0 мл [ДМСО–ПЕГ-400] (1:9)	1060,90	32,00	-5,10
Молоко+0,1 г ізоніазиду в 2,0 мл БСР	1067,60	38,70	1,60
Молоко+0,1 г флуоренону-9 в 2,0 мл БСР	1071,30	42,40	5,30
Молоко+0,1 г FI-Na (МК-11) в 2,0 мл БСР	1070,50	41,60	4,50
Молоко+0,1 г FI-Na ("Реактив") в 2,0 мл БСР	1072,30	43,40	6,30

Примітка. Наведено середні дані з п'яти визначень кожної з полікомпонентних модельних біосистем; А – різниця, % [модельна біосистема мінус молоко]; В – різниця, % [полікомпонентна модельна біосистема мінус 37,10].

Розчинені у БСР флуоренон-9, FI-Na (МК-11), FI-Na ("Реактив") у рівних дозах за нормальних умов згущували молоко, відповідно, на 42,40, 41,60, 43,40 кг/м³, більше, ніж комплекс [ДМСО–ПЕГ-400] (1:9).

Флуорен і флуоренізмід, розчинені в бінарній системі розчинників, порівняно з полікомпонентною модельною біосистемою № 2, знижували густину молока, відповідно, на -1,57 і -5,1 кг/м³ (табл. 4).

Вплив флуоренів, ізоніазиду та бінарної системи розчинників на вміст води, доданої до молока. Для вивчення дії бінарної системи розчинників готували модельні суміші (20,0 мл молока сирого+5 мл води дестильованої) з вмістом 14,9 %.

Бінарна система розчинників включає апротонний диполярний диметилсульфоксид і гідрофільний неводний поліетиленгліколь-400. Встановлено, що 1,0 мл (ДМСО:ПЕГ-400) (1:9) зв'язує 14,9 % води, доданої до молока. Вплив флуоренів та ізоніазиду на вміст води, доданої до молока, нівелюється бінарною системою розчинників.

Особливості впливу флуоренів, зокрема флуоренізмиду та його метаболітів, вивчено в системі розчинників [ДМСО–ПЕГ] (1:9). Одержані дані важливі для пізнання різносторонніх лікувальних ефектів флуоренізмиду та нових флуоренів, що перспективні як оригінальні субстанції для медицини і ветеринарії.

ВИСНОВКИ. 1. Флуорени – флуоренізмід та його метаболіти (флуорен, флуоренон-9, натрієва сіль N-(9-флуореніліден)-N'-ізонікотиногідрази (FI-Na) та ізоніазид) активно і специфічно взаємодіють за нормальних умов *in vitro* з основними компонентами молока коров'ячого.

2. Флуорен (дифеніленметан) і флуоренізмід сповільнюють процес пероксидної оксидзації ліпідів, проявляють виражену тенденцію до утримання полікомпонентних модельних біосистем у первинному стані.

3. Флуорен (дифеніленметан) і флуоренізмід є інгібіторами синтезу білка.

4. Флуоренон-9 і натрієва сіль N-(9-флуореніліден)-N'-ізонікотиногідрази (FI-Na) підвищують вміст масових часток жиру, білка і сухого залишку, згущують молоко.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Актуальність створення і впровадження у промислове виробництво нових лікарських засобів :

збірник описів винаходів / за ред. Л. І. Петрух, В. М. Петрух – Львів, ЛьвЦНТЕІ, 2003. – 198 с.

2. Антибактерійні препарати для лікування і профілактики інфекційних хвороб у тварин / Л. І. Петрух, О. І. Михалик, О. В. Пронюк, М. М. Коваленко // Міжнародна наук. конф. "Актуальні проблеми розвитку тваринництва". – Науковий вісник Львівської національної академії ветеринарної медицини імені С. З. Гжицького. – Львів, 2003. – 5, № 3. – Ч. 1. – С. 110–117.

3. Бокун А. А. Физико-химические свойства и состав молока и крови коров красно-степной породы в норме и при маститах : дис. ... канд. биол. наук / Бокун А. А. – Львов, 1979.

4. Гонський Я. І. Біохімія людини : підручник / Я. І. Гонський, Т. П. Максимчук. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2001. – 736 с.

5. Корда М. М. Вивчення антиоксидних властивостей флуоренизиду / М. М. Корда, Л. І. Петрух, І. В. Корда // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2000. – Вип. 5. – С. 502–505.

6. Ленинджер А. Биохимия. Молекулярные основы структуры и функции клетки / А. Ленинджер. – М. : Мир, 1974. – 958 с.

7. Маслова Л. И. Синтез и превращения производных флуорена, обладающих биологической активностью : дисс. ... д-ра фармац. наук / Маслова Л. И. – Львов, 1989. – 450 с.

8. Михалик О. І. Розробка, дослідження і стандартизація твердої лікарської форми флуоренизиду : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармац. наук / О. І. Михалик. – Харків, 2003. – 19 с.

9. Панич О. П. Мікробіологічні дослідження нового фармакологічного засобу флупетцид / О. П. Панич, Л. І. Петрух, О. І. Михалик // Науково-технічний бюлетень. – Львів, 2005. – Вип. 6. – № 3, 4. – С. 285–288.

10. Петрух Л. І. Флуоренизид для ветеринарної практики / Л. І. Петрух // Міжнародна наук.-практ. конф. "Сучасні проблеми ветеринарної медицини, зооінженерії та технологій продуктів тваринництва" : зб. матер. – Львів, 1997. – С. 216–217.

11. Про якість та безпеку харчових продуктів та продовольчої сировини : Закон України № 2809-IV. – Київ, 06.09.2005.

12. Супозиторії хламідиду – ефективний препарат для лікування генітальних форм хламідіозу у корів / М. В. Косенко, Л. І. Петрух, І. К. Авдосєва [та ін.] // Науковий вісник Національного аграрного університету. – 2000. – № 22. – С. 35–36.

13. Флуорени – новий клас протимікробних препаратів : збірник МОЗ [І. Н. Безкопильний, О. А. Ткач, О. Ю. Андрейко та ін.]. – 2001.

Л. І. Петрух, М. Н. Коваленко, О. І. Михалык, А. В. Павленко, А. П. Паныч¹
ЛЬВОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ДАНИЛА ГАЛИЦКОГО
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КОНТРОЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ
ВЕТЕРИНАРНЫХ ПРЕПАРАТОВ И КОРМОВЫХ ДОБАВОК¹, ЛЬВОВ

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ФЛУОРЕНОВ С ОСНОВНЫМИ КОМПОНЕНТАМИ МОЛОКА

Резюме

Исследовано *in vitro* взаимодействие флуоренов с основными компонентами молока коровьего. Особенности влияния флуоренизида и его метаболитов изучено в системе растворителей [ДМСО–ПЕГ–400] (1:9). Полученные данные важны для изучения лечебного действия флуоренов, которые перспективны как оригинальные субстанции для медицины и ветеринарии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: флуорены, флуоренизид, метаболиты флуоренизида, основные компоненты молока коровьего.

L. I. Petrukh, M. M. Kovalenko, O. I. Myhalyk, O. V. Pavlenko, O. P. Panych¹
DANYLO HALYTSKYI LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY
STATE SCIENTIFIC-RESEARCH CONTROL INSTITUTE OF VETERINARY PREPARATIONS AND FODDER ADDITIVES¹, LVIV

INTERACTION OF FLUORENS AND BASIC MILK COMPONENTS

Summary

There was researched *in vitro* interaction of fluorens with basic milk components. Action of Flurenizyd and its metabolits was studied in system [DMSO–PEG–400] (1:9). The obtained data were important for study of treatment action of fluorens as original substances for medicine and veterinary.

KEY WORDS: fluorens, Flurenizyd, Flurenizyd metabolits, basic milk components.

Отримано 06.12.11

Адреса для листування: Л. І. Петрух, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Солодова, 10, Львів, 79010, Україна.